ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА МЕТОТРЕКСАТА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Коробкина Е.А., Ашмарина А.О., Трошечкина Т.И.
Научный руководитель: доктор мед. наук, проф.
Г.С. Маскова

Ярославский государственный медицинский университет
Минздрава России, Ярославль, Россия

Ключевые слова: дети; ювенильный идиопатический артрит; диагностика; полиморфизмы генов; частота; прогноз

Актуальность. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — заболевание с иммуноагрессивным патогенезом, которое требует длительного лечения, контроля эффективности и безопасности терапии. Метотрексат (МТХ) — основной болезнь-модифицирующий противоревматический препарат при ЮИА. Полиморфизмы генов, кодирующие белки-переносчики и метаболиты МТХ, можно использовать для индивидуального прогноза риска возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Цель работы: определить частоту полиморфизмов генов *SLCO1B1*, *MTHFR C677T*, *MTHFR* у детей с ЮИА, получающих терапию МТХ.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 65 больных в возрасте 6–16 лет с ЮИА, включающее определение полиморфизмов генов *SLCO1B1*, *MTHFR C677T*, *MTHFR*, кодирующих работу ферментов метаболизма и транспорта МТХ, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из венозной крови на анализаторе «IQ 5» («BioRad»).

Результаты. Определение частоты полиморфизмов гена *SLCO1B1* у больных ЮИА показало, что частота аллели *C* (*CC*-мутация гомозигота + *CT* гетерозигота) составила 48,7%, что характеризует тенденцию к замедлению метаболизма МТХ. Для полиморфизмов гена *MTHFR C677T* выявлено, что мутация гомозигота *TT* установлена у 4,8%, а гетерозигота *CT* — у 52,2% (*TT* + *CT* = 57%); при варианте *MTHFR A1298C* мутация гомозигота *CC* установлена у 12,1%, а гетерозигота *AC* — у 34,1% (*CC* + *AC* = 46,2%). Наличие данных мутаций у конкретного больного может изменить фармакокинетику МТХ. В группу высокого риска по изменению фармакокинетики МТХ были включены больные с одновременным носительством 2 или 3 гомозиготных вариантов, а также имеющие сочетание гомозиготы с 2 гетерозиготами изучаемых генов. С учётом вариантов одновременных полиморфизмов генов *SLCO1B1* и *MTHFR* число детей в группе высокого риска нарушения метаболизма МТХ с возможным развитием НЛР составило 9,2%.

Заключение. Определение полиморфизмов генов, влияющих на изменения метаболизма МТХ, с выделением групп высокого риска НЛР позволяет разработать индивидуальный подход к дозированию препарата, кратности и объёму мониторинга для обеспечения максимальной безопасности терапии.